

SKRIPSI

TAHUN 2023

**PREVALENSI PASIEN TUBERKULOSIS PARU YANG MENGALAMI
DRUG INDUCED LIVER INJURY DAN FAKTOR RISIKO YANG
BERHUBUNGAN DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN
2021-2022**



Wiwin Saputra

C011201058

Pembimbing:

dr. Munawir, M.Kes, Sp.MK

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
TAHUN 2023**

**PREVALENSI PASIEN TUBERKULOSIS PARU YANG MENGALAMI DRUG
INDUCED LIVER INJURY DAN FAKTOR RISIKO YANG BERHUBUNGAN DI
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2021-2022**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**Wiwini Saputra
C011201058**

**Pembimbing :
dr. Munawir M.Kes,Sp.MK**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2023

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin dengan Judul :

PREVALENSI PASIEN TUBERKULOSIS PARU YANG MENGALAMI DRUG INDUCED LIVER INJURY DAN FAKTOR RISIKO YANG BERHUBUNGAN DI RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2021-2022

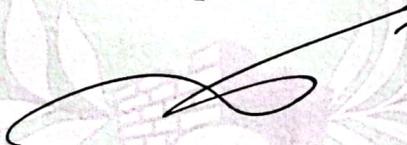
Hari/Tanggal : Jumat/15 Desember 2023

Waktu : 09.00 - Selesai WITA

Tempat : Departemen Kedokteran Farmakologi Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Makassar, 30 Oktober 2023

Mengetahui,


dr. Munawir M.Kes, Sp.MK

NIP. 198509192020121007

HALAMAN PENGESAHAN
SKRIPSI

**PREVALENSI PASIEN TUBERKULOSIS PARU YANG MENGALAMI DRUG
INDUCED LIVER INJURY DAN FAKTOR RISIKO YANG BERHUBUNGAN DI
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2021-2022**

Disusun dan Diajukan Oleh :

Wiwin Saputra

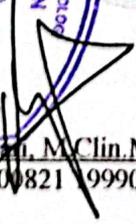
C011201058

Menyetujui,
Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	dr. Munawir M.Kes, Sp.MK	Pembimbing	
2	Dr. dr. Yanti Leman M.Kes, Sp.KK	Penguji 1	
3	dr. Paulus Kurnia M.Kes	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan
Bidang Akademik dan Kemahasiswaan
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


dr. Agussalim Bukhri, M.Clin.Med., Ph.D., Sp.GK
NIP 19700821 199903 1 001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


dr. Ririn Nislawati, Sp.M, M.Kes
NIP 19700821 199903 1 001

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Wiwin Saputra
NIM : C011201058
Fakultas / Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Dokter Umum
Judul Skripsi : Prevalensi Pasien Tuberkulosis Paru yang Mengalami *Drug Induced Liver Injury* dan Faktor Risiko yang Berhubungan di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.

Telah berhasil dipertahankan dihadapan dewan penguji dan diterima sebagai bahan persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Munawir M.Kes,Sp.MK

(.....)

Penguji 1 : Dr. dr. Yanti Leman M.Kes, Sp.KK

(.....)

Penguji 2 : dr. Paulus Kurnia M.Kes

(.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 15 Desember 2023

**DEPARTEMEN FARMAKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2023

TELAH DISETUJUI DICETAK DAN DIPERBANYAK

Skripsi dengan Judul :

**“PREVALENSI PASIEN TUBERKULOSIS PARU YANG MENGALAMI DRUG
INDUCED LIVER INJURY DAN FAKTOR RISIKO YANG BERHUBUNGAN DI
RSUP DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO TAHUN 2021-2022”**

Makassar, 15 Desember 2023

Mengetahui,

dr. Munawir M.Kes, Sp.MK

NIP. 198509192020121007

HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Wiwin Saputra
NIM : C011201058
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum

Dengan ini menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 315 Desember 2023

Yang Menyatakan,



Wiwin Saputra

NIM C011201058

KATA PENGANTAR

Segala puji syukur peneliti panjatkan pada kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga peneliti mampu menyelesaikan penulisan skripsi ini dengan judul **“Prevalensi Pasien Tuberkulosis Paru Yang Mengalami Drug Induced Liver Injury Dan Faktor Risiko Yang Berhubungan Di Rsup Dr. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022”**. Penulisan proposal penelitian ini dimaksudkan sebagai salah satu persyaratan untuk menyelesaikan Pendidikan Sarjana (S1) Kedokteran Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan skripsi ini peneliti masih jauh dari kata sempurna dan masih banyak kekurangan dikarenakan oleh segala keterbatasan peneliti dan kemampuan yang dimiliki. Peneliti berusaha untuk mempersembahkan skripsi ini dengan sebaik-baiknya agar dapat memiliki manfaat bagi banyak pihak. Proposal penelitian ini dapat tersusun berkat adanya bimbingan, petunjuk, bantuan, maupun sarana berharga dari berbagai pihak. Untuk itu, penyusun menyampaikan terima kasih kepada :

- a. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
- b. dr. Munawir M.Kes, Sp.MK selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan mengarahkan penulis.
- c. dr. Yanti Leman Sp.KK dan dr. Paulus Kurnia M.Si selaku penguji yang telah meluangkan waktu untuk membimbing dan menguji penulis.
- d. Orangtua tercinta, Ayah H. Zainal Paressa dan Ibu Suherda, serta seluruh keluarga besar tercinta yang selalu memberikan do'a, semangat, kasih sayang serta dukungan moral dan materi, sehingga penulis dapat menyelesaikan studi dan skripsi.
- e. Sahabat-sahabat dekat saya, yang selalu membantu, memberikan dukungan serta semangat setiap harinya sehingga peneliti mampu menyelesaikan skripsi ini.

f. Teman-teman seperjuangan S1 Pendidikan Dokter Umum Angkatan 2020

Akhir kata, segala kerendahan hati peneliti ucapkan terima kasih yang tidak terhingga pada semua pihak yang terlibat, dengan harapan penelitian ini bermanfaat bagi semua pihak.

Makassar, Oktober 2023

Peneliti,
Wiwin Saputa

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	1
DAFTAR ISI	3
ABSTRAK	6
ABSTRACT	7
BAB 1	8
PENDAHULUAN	8
1.1 Latar Belakang	8
1.3 Tujuan Penelitian	10
1.3.1 Tujuan Umum	10
1.3.2 Tujuan Khusus	11
1.4 Manfaat Penelitian	12
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti	12
1.4.2 Manfaat Bagi Institusi dan Keilmuan	12
1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat	12
BAB 2	13
TINJAUAN PUSTAKA	13
2.1 Tuberkulosis	13
2.2 Pengobatan Tuberkulosis	13
2.2.1 Obat Anti TB	14
2.2.2 Cara Pengobatan	17
2.2.3 Efek Samping OAT	20
2.3 Drug Induced Liver Injury	22
2.3.1 Mekanisme Drug Induced Liver Injury	23
2.3.2 Gejala Klinis Drug Induced Liver Injury	24
2.3.3 Faktor Resiko Terjadinya Drug Induced Liver Injury	24
BAB 3	27
KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL	27
3.1 Kerangka Teori	27

3.2 Kerangka Konsep	28
3.3 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	29
BAB 4	32
METODE PENELITIAN	32
4.1 Desain Penelitian	32
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	32
4.3 Variabel Penelitian	32
4.4 Populasi dan Sampel Penelitian	33
4.5 Kriteria Inklusi dan Kriteria Ekslusi	34
4.6 Jenis Data dan Instrumen Penelitian	35
4.7 Manajemen Penelitian.....	35
4.8 Etika Penelitian	37
4.9 Alur Pelaksanaan Penelitian	38
4.10 Rencana Anggaran Penelitian	39
BAB 5	40
HASIL	40
5.1 Hasil Penelitian	40
5.2 Prevalensi Kejadian DILI Pada Pasien TB	44
5.3 Hubungan Antara Onset DILI Setelah Pengobatan Dengan DILI	45
5.4 Hubungan Antara Usia Dengan DILI.....	46
5.5 Hubungan Antara Jenis Kelamin Dengan DILI.....	47
5.6 Hubungan Antara Status Gizi Dengan DILI	48
5.7 Hubungan Antara Riwayat Konsumsi Obat Lainnya Dengan DILI.....	49
5.8 Hubungan Antara Riwayat Penyakit Lainnya Dengan DILI	50
5.9 Hubungan Antara Riwayat Konsumsi Alkohol Dengan DILI	51
BAB 6	52
PEMBAHASAN	52
6.1 Prevalensi Pasien Tuberkulosis Paru Yang Mengalami Drug Induced Liver Injury ..	52
6.2 Hubungan Antara Onset DILI Setelah Pengobatan Dengan DILI	52
6.3 Hubungan Antara Usia Dengan DILI.....	53
6.4 Hubungan Antara Jenis Kelamin Dengan DILI.....	53
6.5 Hubungan Antara Status Gizi Dengan DILI	54
6.6 Hubungan Antara Riwayat Konsumsi Obat Lainnya Dengan DILI.....	54

6.7 Hubungan Antara Riwayat Penyakit Lainnya Dengan DILI	57
6.8 Hubungan Antara Riwayat Konsumsi Alkohol Dengan DILI	58
BAB 7	59
KESIMPULAN DAN SARAN	59
6.1 Kesimpulan	59
6.2 Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62

ABSTRAK

Latar Belakang : Hepatotoksisitas dapat diartikan sebagai kerusakan hepar dalam hal ini sel hepatosit yang diakibatkan oleh obat dan bahan kimia. Tatalaksana penyakit TB yang memiliki panduan obat berupa kombinasi beberapa obat dan penggunaannya yang terbilang lama menjadi salah satu penyebab terjadinya hepatotoksik yang disebut *Drug Induced Liver Injury*. Hal lain yang bisa mempengaruhi adalah beberapa faktor risiko yang dimiliki oleh pasien itu sendiri. Penelitian tentang angka kejadian pada *Drug Induced Liver Injury* dan faktor yang berhubungan masih sedikit jumlahnya di Indonesia. Maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang Prevalensi Pasien Tuberkulosis Paru yang Mengalami *Drug Induced Liver Injury* dan Faktor Risiko yang Berhubungan di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.

Tujuan : Untuk mengetahui Prevalensi Pasien Tuberkulosis Paru yang Mengalami *Drug Induced Liver Injury* dan Faktor Risiko yang Berhubungan di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain penelitian deskriptif yang dimaksudkan untuk mendiskripsikan data yang ada dengan menggunakan data sekunder rekam medis tenaga kesehatan dengan metode *simple random sampling* dan penarikan sampel secara purposif yang dilakukan dengan memilih subjek berdasarkan kriteria spesifik yang ditetapkan peneliti dan kemudian dihitung menggunakan rumus slovin.

Hasil : Prevalensi tuberkulosis paru yang mengalami *drug induced liver injury* di RSUP Wahidin Sudirohusodo tahun 2021-2022 adalah 3,51%. Hubungan kejadian *drug induced liver injury* dengan faktor risiko onset DILI setelah pengobatan memiliki *p-value* 0,32. Hubungan kejadian *drug induced liver injury* dengan faktor risiko usia memiliki *p-value* 0,709. Hubungan kejadian *drug induced liver injury* dengan faktor risiko jenis kelamin memiliki *p-value* 0,624. Hubungan kejadian *drug induced liver injury* dengan faktor risiko status gizi tidak memiliki nilai *p-value* karena kelengkapan data rekam medis yang kurang, namun secara deskriptif banyak terjadi pada pasien dengan status gizi *underweight* yakni 24,0%. Hubungan kejadian *drug induced liver injury* dengan faktor risiko riwayat konsumsi obat lainnya memiliki *p-value* 0,056. Hubungan kejadian *drug induced liver injury* dengan faktor risiko riwayat penyakit lainnya memiliki *p-value* 0,546. Hubungan kejadian *drug induced liver injury* dengan faktor risiko riwayat konsumsi alkohol memiliki *p-value* 0,484.

Kesimpulan : Prevalensi pasien tuberkulosis paru yang mengalami *drug induced liver injury* di RSUP Wahidin Sudirohusodo tahun 2021-2022 adalah 3,51%. Kejadian DILI hanya dipengaruhi oleh faktor onset DILI setelah pengobatan.

Kata Kunci : *Drug Induced Liver Injury*, Tuberkulosis, Hepatotoksisitas

ABSTRACT

Background : Hepatotoxicity can be defined as liver damage, in this case hepatocyte cells, caused by drugs and chemicals. Management of TB disease that has a drug guide in the form of a combination of several drugs and its use for a long time is one of the causes of hepatotoxicity which is called Drug Induced Liver Injury. Another thing that can influence is several risk factors that the patient himself has. Research on the incidence of Drug Induced Liver Injury and related factors is still small in Indonesia. So researchers are interested in conducting research on the prevalence of pulmonary tuberculosis patients experiencing drug-induced liver injury and related risk factors at DR Hospital. Wahidin Sudirohusodo 2021-2022.

Objective : To determine the prevalence of pulmonary tuberculosis patients experiencing drug-induced liver injury and associated risk factors at RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo 2021-2022.

Method : This research uses a descriptive research design which is intended to describe existing data using secondary data from medical records of health workers using a simple random sampling method and purposive sampling which is carried out by selecting subjects based on specific criteria set by the researcher and then calculated using the Slovin formula.

Result : The prevalence of pulmonary tuberculosis experiencing drug induced liver injury at Wahidin Sudirohusodo General Hospital in 2021-2022 is 3.51%. The relationship between the incidence of drug induced liver injury and the risk factor of onset DILI after treatment has a p-value of 0.32. The relationship between the incidence of drug induced liver injury and the risk factor age has a p-value of 0.709. The relationship between the incidence of drug induced liver injury and the risk factor gender has a p-value of 0.624. The relationship between the incidence of drug induced liver injury and risk factors for nutritional status does not have a p-value due to insufficient completeness of medical record data, but descriptively it often occurs in patients with underweight nutritional status, namely 24.0%. The relationship between the incidence of drug induced liver injury and the risk factor of history of consuming other drugs has a p-value of 0.056. The relationship between the incidence of drug induced liver injury and risk factors for other disease history has a p-value of 0.546. The relationship between the incidence of drug induced liver injury and the risk factor of history of alcohol consumption has a p-value of 0.484.

Conclusion : The prevalence of pulmonary tuberculosis patients experiencing drug induced liver injury at Wahidin Sudirohusodo General Hospital in 2021-2022 is 3.51%. The incidence of DILI is only influenced by the duration of drug consumption.

Key word : Drug Induced Liver Injury, Tuberculosis, Hepatotoxicity

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis atau yang biasa dikenal sebagai TBC adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* yang menyerang paru dan organ lainnya (Terracciano *et al.*, 2020).

WHO dalam *Global Tuberculosis Report 2022* melaporkan estimasi bahwa jumlah orang yang terdiagnosis tuberkulosis tahun 2021 secara global sebanyak 10,6 juta kasus yang naik 600.000 kasus dari tahun 2020 (Los, 2022). Sulawesi selatan menduduki peringkat ketujuh provinsi dengan jumlah kasus TB terbanyak di Indonesia yakni setidaknya 19.071 kasus pada tahun 2019 (Lestari, Sijid and Hidayat, 2023).

Pengobatan tuberkulosis terbagi menjadi dua fase, yakni fase intensif selama 2-3 bulan dan fase lanjutan selama 4-7 bulan. obat lini pertama yang digunakan adalah isoniazid, rifampisin, pirazinamid, streptomisin dan etambutol. Rata-rata penggunaan obat ini minimal 3 bulan hingga bertahun-tahun. Obat lini pertama inilah yang paling sering digunakan dan sering menimbulkan beragam efek samping (Reichenbach *et al.*, 2019).

Penggunaan obat anti TB dalam jangka waktu yang lama dapat menimbulkan efek samping seperti gangguan gastrointestinal, reaksi hipersensitivitas pada kutaneus, urin dan air mata berwarna merah, gangguan neurologis dan gagal ginjal (Yang *et al.*, 2017). Dalam kasus yang parah, obat

anti TB bisa bersifat hepatotoksik yakni menyebabkan kerusakan pada hati yang dikenal dengan *Drug Induced Liver Injury* (Molla, Wubetu and Dessie, 2021).

Drug Induced Liver Injury lebih sering terjadi di negara-negara berkembang. Secara global, DILI dilaporkan memiliki 2% hingga 28% orang yang diobati dengan obat anti TB (Shang *et al.*, 2011). Pasien berdasarkan berbagai definisi, populasi penelitian, dan rejimen pengobatan, dengan Tiongkok melaporkan tingkat kejadian sebesar 2,55% (Li and Lu, 2015).

Obat anti TB yang menyebabkan hepatotoksik adalah pirazinamid, isoniazid dan rifampisin. Dibandingkan dengan pirazinamid dengan isoniazid, rifampisin memiliki efek samping hepatotoksisitas paling rendah. Pirazinamid dan isoniazid dapat menyebabkan kerusakan hati dalam 15% dari pasien dan ikterus dalam 2-3% dari pasien yang mengalami kerusakan hati. Kombinasi pirazinamid, isoniazid, dan rifampisin dapat meningkatkan risiko hepatotoksisitas dengan gejala menyerupai hepatitis.

Setiap individu memiliki kerentanan yang berbeda, sehingga efek samping berupa gangguan fungsi hati juga beragam waktu timbulnya. Biasanya efek samping *Drug Induced Liver Injury* timbul setelah 1-2 bulan konsumsi obat anti TB. Hal lain yang mempengaruhi adalah beberapa faktor risiko yang dimiliki oleh pasien itu sendiri. Faktor risiko yang menyebabkan *Drug Induced Liver Injury* adalah onset DILI setelah pengobatan, jenis

kelamin, usia, status gizi, riwayat penyakit hati sebelumnya, konsumsi alkohol dan riwayat penyakit infeksi lainnya seperti HIV (Jasmer *et al.*, 2002).

Penelitian tentang angka kejadian pada *Drug Induced Liver Injury* dan faktor yang berhubungan masih sedikit jumlahnya di Indonesia. Maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tentang Prevalensi Pasien Tuberkulosis Paru yang Mengalami *Drug Induced Liver Injury* dan Faktor Risiko yang Berhubungan di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang di atas, maka menjadi rumusan masalah penelitian adalah

1. Berapa Prevalensi Pasien Tuberkulosis Paru yang Mengalami *Drug Induced Liver Injury* di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022?
2. Apa saja faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian *Drug Induced Liver Injury* di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui Prevalensi Pasien Tuberkulosis Paru yang Mengalami *Drug Induced Liver Injury* dan Faktor Risiko yang Berhubungan di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui Prevalensi Pasien Tuberkulosis Paru yang Mengalami *Drug Induced Liver Injury* di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.
2. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara faktor risiko onset DILI setelah pengobatan dengan kejadian *Drug Induced Liver Injury* pada pasien Tuberkulosis Paru di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.
3. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara faktor risiko usia dengan kejadian *Drug Induced Liver Injury* pada pasien Tuberkulosis Paru di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.
4. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara faktor risiko jenis kelamin dengan kejadian *Drug Induced Liver Injury* pada pasien Tuberkulosis Paru di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.
5. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara faktor risiko status gizi dengan kejadian *Drug Induced Liver Injury* pada pasien Tuberkulosis Paru di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.
6. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara faktor risiko riwayat konsumsi obat lainnya dengan kejadian *Drug Induced Liver Injury* pada pasien Tuberkulosis Paru di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.

7. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara faktor risiko riwayat riwayat penyakit lainnya dengan kejadian *Drug Induced Liver Injury* pada pasien Tuberkulosis Paru di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.

8. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara faktor risiko riwayat konsumsi alkohol dengan kejadian *Drug Induced Liver Injury* pada pasien Tuberkulosis Paru di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

1. Mengetahui Prevalensi Pasien Tuberkulosis Paru yang Mengalami *Drug Induced Liver Injury* di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.
2. Mengetahui faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian *Drug Induced Liver Injury* di RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo Tahun 2021-2022.
3. Menambah wawasan tentang penyakit TB.

1.4.2 Manfaat Bagi Institusi dan Keilmuan

1. Menambah referensi kepustakaan penelitian dan rujukan penelitian selanjutnya.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

1. Menambah wawasan tentang penyakit TB.
2. Mengetahui faktor risiko penyakit TB.
3. Mengetahui komplikasi penyakit TB.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

Penyakit infeksi menular yang menyerang paru dan organ lainnya seperti sistem gastrointestinal, kulit, sistem muskuloskeletal, sistem saraf, sistem reproduksi dan hati. Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium Tuberculosis* yang penyebarannya melalui batuk dan bersin dari penderita tuberkulosis (Alsayed and Gunosewoyo, 2023).

2.2 Pengobatan Tuberkulosis

Terdapat 2 tahap dalam pemberian obat anti TB yaitu:

1. Tahap Awal (Intensif)

Tahapan ini dilakukan selama dua bulan dengan pemberian obat dilakukan secara intensif setiap hari pada pasien berumur lebih dari 12 tahun. Pengobatan dilakukan untuk menurunkan jumlah bakteri yang ada di dalam tubuh penderita dan meminimalisir sebagian kecil bakteri yang sudah resisten sejak awal menginfeksi pada semua pasien baru.

2. Tahap Lanjutan

Tahap lanjutan dilakukan selama empat bulan atau lebih yang bertujuan untuk membunuh sisa-sisa bakteri TB yang sudah dorman sehingga pasien bisa sembuh dan mencegah terjadinya kekambuhan (Reichenbach *et al.*, 2019).

2.2.1 Obat Anti TB

1. Isoniazid

Isoniazid atau isonikotinic hidrazid atau yang sering disingkat INH memiliki cara kerja dengan menghambat sintesis asam mikolat pada dinding sel mycobacterium. Isoniazid tersedia dalam bentuk tablet 50, 100, 300, dan 400 mg yang biasanya telah ditambahkan vitamin B6 dan sirup 10 mg/ml.

Karena potensi resistensi yang disebabkan oleh obat ini sangat tinggi maka penggunaan isoniazid harus dikombinasikan dengan obat lainnya. Untuk farmakokinetiknya sendiri, isoniazid mudah diserap melalui pemberian oral dan parenteral dengan konsentrasi maksimum terjadi 1-2 jam setelah pemberian dosis. Waktu paruh dari INH adalah 70 menit pada keadaan umum dan bisa 2-5 jam pada aseilator cepat dan lambat. Sekitar 75-95% isoniazid diekskresikan melalui urin dalam waktu 24 jam, hampir semuanya diekskresikan dalam bentuk metabolit(O'Connor and Brady, 2023).

2. Rifampisin

Rifampisin merupakan turunan semi sintetik dari rifamisin yang dapat digunakan diberbagai penyakit seperti TB, lepra, legionelosis bahkan sampai influenza. Rifampin menghasilkan aktivitas antimikroba bakterisidal dengan menghambat RNA polimerase (RNAP) yang bergantung pada DNA baik dengan secara sterik memblokir jalur pemanjangan RNA pada ujung 5' atau dengan mengurangi afinitas RNAP

untuk transkrip RNA pendek. Ini secara khusus menghambat RNAP mikroba, menghentikan sintesis RNA lebih lanjut.

Rifampisin di Indonesia tersedia dalam kapsul 150 mg dan 300 mg. Selain itu, tersedia juga dalam bentuk tablet 450 mg dan 600 mg. Rifampisin adalah obat yang sangat larut dalam lemak, dan tersedia dalam formulasi oral atau intravena. Ketika diberikan secara oral, cepat diserap dan didistribusikan ke seluruh tubuh. Hal ini diekskresikan sama dalam empedu dan urin dan memiliki waktu paruh 2,5 jam. Ketika meninges meradang, sejumlah besar obat dapat masuk ke cairan serebrospinal, sehingga berguna secara klinis dalam pengobatan meningitis bakterial. Ini tersedia untuk penggunaan intravena pada pasien yang sakit kritis dengan infeksi yang mengancam jiwa yang disebabkan oleh organisme gram positif ketika formulasi oral tidak efektif (Beloor Suresh *et al.*, 2023).

3. Etambutol

Etambutol adalah senyawa sintesis, yang larut dalam air dan tahan panas. Obat ini memiliki cara kerja dengan menghambat arabinosil transferase mikobakterium yang berperan dalam reaksi polimerasi arabinoglukan sehingga sintesis dinding sel terhambat.

Para peneliti berspekulasi bahwa etambutol memiliki efek sinergis dengan isoniazid (INH) melawan *Mycobacterium tuberculosis* melalui penekanan transkripsi gen *inhA*, gen yang ditargetkan oleh INH yang mengkode reduktase protein pembawa enoyl-acyl yang diperlukan untuk

integritas dinding sel bakteri. Sebuah studi menunjukkan bahwa etambutol berikatan dengan regulator transkripsional TetR yang meningkatkan sensitivitas INH dari gen *inhA*. Akibatnya, ini meningkatkan efek membunuh INH (Lee and Nguyen, 2023).

4. Pirazinamid

Pirazinamid (PZA) adalah analog nikotinamid yang menghambat *M. tuberculosis* pada pH 5,5. PZA adalah obat anti-tuberkulosis yang berperan penting dalam mempersingkat terapi TB. PZA membunuh persistensi non-replikasi yang gagal dibunuh oleh obat TB lain, dan dengan demikian menjadikannya obat penting untuk dimasukkan dalam kombinasi obat apa pun untuk mengobati TB yang rentan terhadap obat dan resisten terhadap obat seperti MDR-TB. Pirazinamid tersedia dalam bentuk tablet 250 mg dan 500 mg. Obat ini mudah diserap di usus dan didistribusikan secara luas ke seluruh tubuh. PZA memiliki waktu paruh 8-11 jam yang kemudian sebagian besar akan diekskresi keluar melalui ginjal (Zhang *et al.*, 2013)

5. Streptomisin

Streptomisin adalah antibiotik aminoglikosida yang berasal dari isolasi *Streptomyces griseus*, digunakan untuk mengobati tuberkulosis (TB) dan infeksi Gram-negatif yang sensitif. Streptomisin memiliki sifat bakteristatik dan bakterisid yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri.

Streptomisin diserap dengan buruk dalam saluran pencernaan dan biasanya diberikan secara parenteral melalui injeksi intramuskular yang dalam. Alternatifnya, pasien yang membutuhkan dosis ganda atau yang memiliki massa otot kurang dari cukup dapat menjadi tidak toleran terhadap suntikan karena rasa sakit. Dalam kasus ini, pemberian intravena dapat menjadi metode pemberian alternatif. Waktu paruh streptomisin dalam serum kira-kira 2,5 jam, dengan kadar obat dalam serum mencapai puncaknya sekitar 50 mg/ml. Distribusi aminoglikosida terutama di jaringan tanpa lemak. Oleh karena itu, dosis pada pasien obesitas harus didasarkan pada berat badan ideal, bukan berat badan total. Dengan pemberian IM dan IV, dewasa muda biasanya diobati dengan 1g per hari, baik sebagai dosis tunggal atau dibagi menjadi dua dosis terpisah. Namun, pada orang dewasa di atas usia 40 tahun, dosis yang dimodifikasi adalah 0,75 g/hari. Dosis tipikal untuk anak-anak adalah 20 mg/kg setiap hari dan tidak pernah melebihi 40 mg/kg (Waters and Tadi, 2023).

2.2.2 Cara Pengobatan

Pengobatan TB membutuhkan setidaknya 6 bulan untuk mengeradikasi dan mencegah berkembangnya resistensi obat. Pengobatan TB lini pertama yang digunakan adalah isoniazid (H), rifampisin (R), pyrazinamide (Z), streptomisin (S), dan etambutol (E). Kemenkes juga telah menetapkan rencana pengobatan standar yang membagi pasien dewasa menjadi 2 kategori berbeda sesuai dengan definisi kasus TB nya.

1. Kategori 1 : Pasien dengan sputum BTA positif yang sebagai teridentifikasi pasien TB baru. Fase pengobatan awal meliputi 2 HRZE/4 (HR)3 dengan dosis 150/75/400/275 dikonsumsi setiap hari selama 2 bulan sebagai fase intensif. Setelah sputum BTA menjadi negatif pengobatan TB dilanjutkan pada tahap berikutnya ; 4 HR dengan dosis 150/150 diminum 3 kali sehari sebagai fase lanjutan. Jika sputum BTA masih positif pada akhir bulan ke-2 tahap awal, maka tahap awal diperpanjang selama 4 minggu lagi.
2. Kategori 2 : Kategori ini berlaku untuk kasus kambuh atau gagal dengan sputum BTA positif. Kategori ini berlaku untuk kasus kambuh atau gagal dengan sputum BTA positif. Tahap awal pengobatan diberikan 2 HRZES/1 HRZE/5 (HR)3E3, dengan dosis 150/75/400/275 dan streptomisin 15mg/kgBB. Dimana HRZE diberikan setiap hari selama 3 bulan dan S hanya diberikan untuk 2 bulan pertama sebagai fase intensif. Fase lanjutan dilanjutkan dengan 5 (HR)3E3 selama 5 bulan sebagai fase lanjutan.

Pengobatan TB pada anak sendiri berbeda dengan orang dewasa. Anak umumnya memiliki jumlah kuman yang lebih sedikit (pausi basiler) sehingga hanya diberikan 3 atau 2 jenis obat saja tergantung fase pengobatannya. Pada fase intensif digunakan panduan isoniazid, rifampisin, dan pirazinamid selama 2 bulan pertama kemudian diikuti fase lanjutan dengan rifampisin dan isoniazid selama 4 bulan.

Pemberian 4 jenis obat TB pada anak hanya diberikan pada kasus TB terkonfirmasi bakteriologis, TB paru dengan kerusakan luas, TB extraparu, TB tulang/sendi, TB millier, TB meningitis(Reichenbach *et al.*, 2019).

Efek samping obat TB lebih jarang terjadi pada anak dibandingkan dewasa. Pemberian etambutol pada anak yang mengalami TB berat tidak banyak menimbulkan gejala efek samping selama pemberiannya sesuai dengan rentang dosis rekomendasi. Efek samping yang paling sering adalah hepatotoksisitas, yang dapat disebabkan oleh isoniazid , rifampisin atau pirazinamid. Pemeriksaan kadar enzim hati tidak perlu dilakukan secara rutin pada anak yang akan memulai pengobatan TB(Reichenbach *et al.*, 2019).

Tabel 2.1 Dosis OAT KDT pada TB Anak

Berat Badan (Kg)	Fase Intensif (2 Bulan) RHZ (75/50/50)	Fase Lanjutan (4 Bulan) RH (75/50)
5-7	1 Tablet	1 Tablet
8-11	2 Tablet	2 Tablet
12-16	3 Tablet	3 Tablet
17-22	4 Tablet	4 Tablet

23-30	5 Tablet	5 Tablet
	OAT Dewasa	

2.2.3 Efek Samping OAT

Dalam pemakaian OAT tidak jarang ditemukan efek samping yang mempersulit sasaran pengobatan. Bila efek samping ditemukan, maka OAT yang bersangkutan kemungkinan masih dapat diberikan namun dengan dosis terapeutik yang kecil, tetapi bila efek sampingnya sudah sangat mengganggu, maka OAT yang bersangkutan harus dihentikan pemberiannya dan diteruskan dengan obat lini pertama yg lain.

Sebagian besar OAT yang dipakai ternyata bersifat hepatotoksik. Kelainan yang ditimbulkan mulai dari peningkatan kadar transaminase (SGPT/SGOT) yang ringan sampai pada hepatitis fulminan. Hepatitis karena OAT banyak terjadi pada pemakaian INH + rifampisin. Adapun hipotesis yang menyatakan bahwa INH memproduksi hidrazin yang dimana merupakan zat metabolit yang hepatotoksik Hidrazin ini lebih banyak lagi diproduksi pada pemberian INH yang dikombinasikan dengan rifampisin. Efek samping pada terapi TB yang sering ditemukan adalah hepatitis imbas OAT. Hepatitis ini biasanya terjadi setelah 2-3 minggu pemberian OAT.

Gejalanya berupa mual, muntah, ikterus. Selain INH dan rifampisin, OAT yang bersifat hepatotoksik juga adalah pirazinamid setelah OAT yang

hepatotoksik dihentikan, umumnya dalam beberapa hari kemudian gejala kembali membaik. Kemudian dapat dilakukan evaluasi kembali SGOT/SGPT dan bilirubin. Bila sudah kembali normal, dapat berikan INH dosis kecil secara desensitisasi hingga dosis penuh. Obat pirazinamid sudah tidak diberikan lagi, maka paduan obat menjadi HRES(Ramappa and Aithal, 2013).

Tabel 2.2 Efek Samping OAT

Efek Samping	Obat Penyebab	Tata Laksana
Tidak ada nafsu makan, mual, sakit perut	Rifampisin	Obat diminum malam sebelum tidur
Nyeri sendi	Pyrazinamide	Berikan NSAID/Beri aspirin/Allopurinol, turunkan dosis, hentikan obat
Kesemutan sampai dengan rasa terbakar di kaki, gangguan neuropsikiatri	INH	Beri vitamin B6 1 x 100 mg per hari tapi jika gejala menetap hentikan obat
Gatal dan kemerahan pada kulit	Semua jenis OAT	Beri antihistamin dan evaluasi kembali

Gangguan keseimbangan (nystagmus dan vertigo), gangguan ginjal, gangguan elektrolit	Streptomisin	Streptomisin dihentikan
Ikterik/hepatitis imbas obat	Sebagian Besar OAT	Hentikan semua pemberian OAT sampai ikterik menghilang
Gangguan penglihatan	Ethambutol	Hentikan pemberian obat jika gejala menetap
Warna kemerahan pada air seni	Rifampisin	Beri tahu untuk tidak perlu diberi obat.

2.3 Drug Induced Liver Injury

Hepatotoksisitas dapat diartikan sebagai kerusakan hepar dalam hal ini sel hepatosit yang diakibatkan oleh obat dan bahan kimia. Tatalaksan penyakit TB yang memiliki panduan obat berupa kombinasi beberapa obat menjadi salah satu penyebab terjadinya Drug Induced Liver Injury. Secara global, DILI akibat anti-TB dilaporkan pada 2% sampai 28% pasien menurut berbagai definisi, populasi penelitian, dan rejimen pengobatan, dengan Cina melaporkan tingkat kejadian 2,55% (Shang *et al.*, 2011)(Li and Lu, 2015).

2.3.1 Mekanisme Drug Induced Liver Injury

Metabolisme pertama obat disebut reaksi fase I dan dimediasi oleh enzim sistem sitokrom p450 hepatic. Produk bioaktif perantara yang dihasilkan pada langkah ini dapat berinteraksi dengan berbagai organel seluler (misalnya mitokondria) yang menyebabkan disfungsi hepatosit dan kematian sel. Ketika mitokondria tidak bisa berfungsi lagi maka akan berakibat peningkatan spesies oksigen reaktif (ROS) dan penipisan adenosin trifosfat (ATP). Selanjutnya, obat-obatan akan menghambat proses oksidasi asam lemak yang menyebabkan steatosis atau steatohepatitis yang dapat merusak replikasi DNA mitokondria.

Peningkatan ROS dan penipisan ATP akan menginduksi kerusakan intraseluler. Pada akhirnya, hepatosit melakukan apoptosis, tetapi proses ini membutuhkan energi (ATP), yang mungkin tidak tersedia karena disfungsi mitokondria dan cadangan ATP yang habis. Dalam hal ini, kematian hepatosit terjadi melalui jalur nekrotik, yang dapat meningkatkan peradangan hati. Hepatotoksik dapat disebabkan oleh toksisitas langsung dari senyawa utama, metabolit, atau reaksi yang dimediasi secara imunologis, sehingga mempengaruhi sel hati, sel epitel empedu dan atau sistem pembuluh darah hati.

Kerusakan hati dideteksi dengan tes enzim hati berupa Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (SGPT) yang relative meningkat hingga 2 sampai 3 kali dari kadar normal.

2.3.2 Gejala Klinis Drug Induced Liver Injury

Gejala klinisnya mirip dengan bentuk hepatitis atau kolestasis lainnya di mana kelelahan, mual, malaise, pruritus, dan ikterus mendominasi. Dalam beberapa keadaan, nyeri perut yang tidak dapat dibedakan dari kolesistitis akut dapat terjadi. Bersamaan dengan teori bahwa mekanisme imunologi bertanggung jawab atas bentuk DILI tertentu, gejala hipersensitivitas sistemik kadang-kadang terlihat misalnya demam, ruam, dan eosinophilia.

Gejala klinis yang disebabkan oleh OAT sendiri mulai muncul dalam waktu 4 minggu setelah memulai pengobatan. Sekitar 10% pasien hepatotoksitas hanya mengalami ikterus. Sisanya mengeluhkan masalah pencernaan seperti ; anoreksia, mual, muntah dan sakit perut. Dalam kebanyakan kasus, peningkatan SGPT dan SGOT, alkaline phosphatase (AP) dan bilirubin terjadi lebih dari 3 kali lipat dari tingkat normal, yang juga menyebabkan kerusakan hati(David and Hamilton, 2010)(Francis and Navarro, 2023).

2.3.3 Faktor Resiko Terjadinya Drug Induced Liver Injury

Obat anti TB antara lain yaitu rifampisin, isoniazid, pirazinamid, dan ethambutol/streptomisin. Tiga obat pertama bersifat hepatotoksik. Faktor resiko dari hepatotoksik yaitu:

- a. Onset DILI setelah pengobatan. Penggunaan obat anti TB yang lama dapat meningkatkan toksisitas obat terhadap hepar. Hal ini biasanya ditandai dengan peningkatan SGOT/SGPT

- b. Jenis kelamin. Laki-laki lebih berisiko mengalami hepatotoksik dibandingkan perempuan. Berdasarkan pertimbangan beberapa hal yaitu kebiasaan merokok pada laki-laki, faktor compliance, resiko ketika di lingkungan kerja.
- c. Usia. Pertambahan usia juga akan meningkatkan resiko terjadinya hepatotoksik dikarenakan fungsi hepar yang menurun seiring bertambahnya usia. Hepatotoksik yang terjadi pada pasien TB dapat dikarenakan penurunan clearance obat yang dimetabolisme enzim CYP450. Dan dapat terjadi juga perubahan pengaliran darah hepar dan ukuran hepar seiring dengan usia yang meningkat.
- d. Riwayat penyakit lainnya. Riwayat penyakit sangat berpengaruh terhadap kerentanan kejadian drug induced liver injury terutama Riwayat penyakit yang berhubungan dengan hati.
- e. Riwayat konsumsi obat lainnya. Selain dari obat anti TB, banya obat yang juga menyebabkan hepatotoksik seperti obat anti biotik non TB, NSAID dan lainnya.
- f. Pasien dengan status gizi buruk atau malnutrisi juga lebih rentan terhadap hepatotoksik imbas OAT dikarenakan memiliki IMT yang rendah, maka cadangan glutation di dalam tubuhnya juga rendah. Glutation adalah protein alami yang diproduksi oleh tubuh dan berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh dan regenerasi sel. Glutation juga memiliki fungsi antioksidan dan antitoksin, sehingga jika tubuh kekurangan glutation maka lebih rentan terhadap kerusakan oksidatif.

g. Riwayat konsumsi alkohol. Alkohol bisa menyebabkan peningkatan toksisitas dan kerusakan sel hati (Soedarsono *et al.*, 2018) (Zhao *et al.*, 2020).